

Ser. No. 913, 500

日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

付の書類は下記の出願書類の謄本に相違ないことを証明する。  
to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed  
Office.

年 月 日  
Application: 1978年2月2日

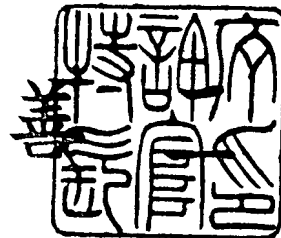
番 号  
ion Number: 昭和53年特許願第10772号

人  
(s): 山之内製薬株式会社

19 月 / 2 日

特許庁長官  
Director-General,  
Patent Office

熊 谷



出証昭 53-13666

正



(4,000円)

特許願

昭和53年2月2日

特許庁長官 熊谷 善二 殿

1. 発明の名称 シンヤコウヤンカゴウブツ  
新規抗菌化合物

2. 発明者

住所 神奈川県横浜市港北区錦ヶ丘8番1号

氏名 岩波 勝

(ほか5名)

3. 特許出願人

住所 〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目5番地1

名称 (667) 山之内製薬株式会社

代表者 小島 政夫

4. 代理人

住所 〒174 東京都板橋区小豆沢1丁目1番8号

山之内製薬株式会社 特許部

氏名 (0067) 佐々木 晃一

TEL 960-5111

53 010772

方式  
審査

山下

5. 添付書類の目録

- (1) 明 細 書 / 通  
(2) 委 任 状 / 通  
(3) 願 書 ( 副 本 ) / 通

6. 前記以外の発明者

住 所 埼玉県上尾市<sup>アサオ</sup>浅間台<sup>アサマダイ</sup>3丁目24番13号

氏 名 <sup>ナガ</sup>長 <sup>ノ</sup>野 <sup>ノリ</sup>憲 <sup>アサ</sup>昭

住 所 埼玉県新座市<sup>ニイザ</sup>栗原<sup>クリハラ</sup>5丁目12番3号

氏 名 <sup>ナガ</sup>長 <sup>ノ</sup>野 <sup>ヨシ</sup>嘉 <sup>ノブ</sup>信

住 所 東京都<sup>アダチ</sup>足立区<sup>ホキマ</sup>保木間840番地

氏 名 <sup>フジ</sup>藤 <sup>モト</sup>本 <sup>マサ</sup>正 <sup>ヘル</sup>治

住 所 埼玉県浦和市<sup>ウラワ</sup>大谷口<sup>オオヤグチ</sup>3180番地3

氏 名 <sup>マユ</sup>前 <sup>タ</sup>田 <sup>タツ</sup>香 <sup>ヤ</sup>哉

住 所 千葉県<sup>イナガワ</sup>市川市<sup>コウノダイ</sup>国府台5丁目20番10号

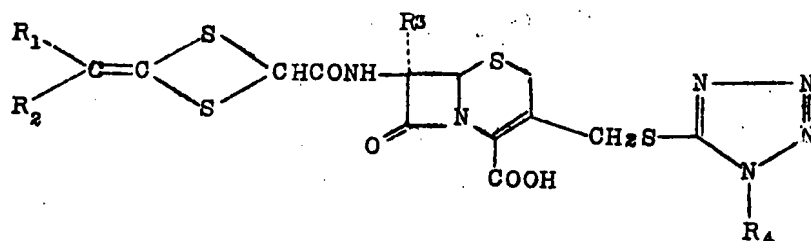
氏 名 <sup>ヤマ</sup>山 <sup>ザキ</sup>崎 <sup>アツ</sup>敦 <sup>キ</sup>城

1. 発明の名称

新規抗菌化合物

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式



〔式中 R<sub>1</sub>はカルボキシル基又はシアノ基、  
R<sub>2</sub>は水素原子、シアノ基、スルファモイル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、アロイル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい単環複素環基、R-C-O-又はR-S(O)<sub>n</sub>-  
(式中 R は水酸基を有していてもよく、またヘテロ原子で中絶されていてもよい低級アルキル基、n は 0、1 又は 2 を表わす。)で示される基、R<sub>3</sub>は水素原子又は

メトキシ基、 $R_4$ は水酸基を有していてもよく、またヘテロ原子で中断されていてもよい低級アルキル基を表わす。]

で示されるセフアロスポリン誘導体及びその塩。

- (2)  $7\beta$ -[4-(1-カルボキシエチリデン)-1,3-ジチエタン-2-イル]カルボキサミド-7 $\alpha$ -メトキシ-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)チオメチル- $\Delta^3$ -セフエム-4-カルボン酸である特許請求の範囲第(1)項記載のセフアロスポリン誘導体。
- (3)  $7\beta$ -[4-[(カルボキシ)(メトキシ)メチレン]-1,3-ジチエタン-2-イル]カルボキサミド-7 $\alpha$ -メトキシ-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)チオメチル- $\Delta^3$ -セフエム-4-カルボン酸である特許請求の範囲第(1)項記載のセフアロスポリン誘導体。
- (4)  $7\beta$ -[4-[(カルボキシ)(エチルチ

オ) メチレン } - 1,3-ジチエタン-2-  
イル } カルボキサミド-7 $\alpha$ -メトキシ-  
3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)  
チオメチル- $\Delta^3$ -セフェム-4-カルボン  
酸である特許請求の範囲第(1)項記載のセ  
フアロスポリン誘導体。

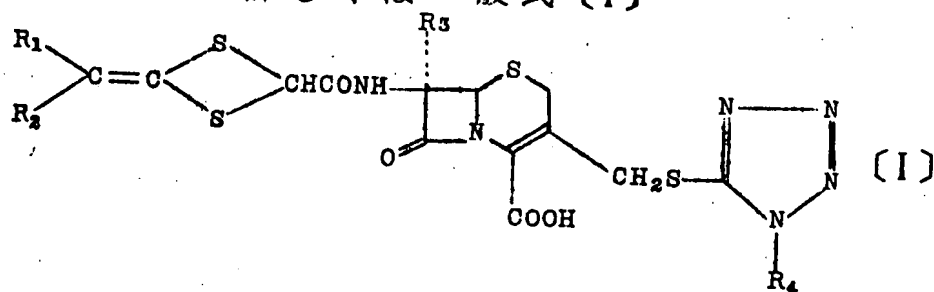
(5) 7 $\beta$ -[4-(カルボキシメチレン)-  
1,3-ジチエタン-2-イル]カルボキサ  
ミド-7 $\alpha$ -メトキシ-3-(1-メチル  
テトラゾール-5-イル)チオメチル- $\Delta^3$ -  
セフェム-4-カルボン酸である特許請  
求の範囲第(1)項記載のセフアロスポリン誘  
導体。

(6) 7 $\beta$ -[4-[(カルボキシ)(メチルス  
ルホニル)メチレン]-1,3-ジチエタン  
-2-イル]カルボキサミド-7 $\alpha$ -メト  
キシ-3-(1-メチルテトラゾール-5-  
イル)チオメチル- $\Delta^3$ -セフェム-4-  
カルボン酸である特許請求の範囲第(1)項記  
載のセフアロスポリン誘導体。

(7) 7β-14-[(カルボキシ)(メチルチオ)メチレン]-1,3-ジチエタン-2-イル|カルボキサミド-7α-メトキシ-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)チオメチル-Δ<sup>3</sup>-セフェム-4-カルボン酸である特許請求の範囲第(1)項記載のセファロsporin誘導体。

### 3. 発明の詳細な説明

本発明は新規抗菌化合物に関するものであり、さらに詳しくは一般式〔I〕



〔式中  $R_1$  はカルボキシ基又はシアノ基、 $R_2$  は水素原子、シアノ基、スルファモイル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、アロイル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい単環複素環基、 $RCO-$  又は  $R-S(O)_n-$  (式中  $R$  は水酸基を有し

ていてもよく、またヘテロ原子で中断されていてもよい低級アルキル基、 $n$ は0、1又は2を表わす。)で示される基、 $R_3$ は水素原子又はメトキシ基、 $R_4$ は水酸基を有していてもよく、またヘテロ原子で中断されていてもよい低級アルキル基を表わす。]

で示される新規なセフアロスポリン誘導体及びその塩に関する。

一般式〔I〕における低級アルキル基とは、メチル基、エチル基、イソプロピル基、ブチル基、ヘキシル基等の炭素数1〜6個の直鎖又は分枝状のものを意味し、低級アルコキシ基とは、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基等の炭素数1〜6個の直鎖又は分枝状のものを意味する。また単環複素環基とは、ピロリル基、ピロリジニル基、イミダゾリル基、チエニル基、チアジアゾリル基、ピリジル基、ピベリジノ基等のイオウ原子及び/又は窒素原子を含む5又は6員環基を意味する。またアロイル基としては、

例えばベンゾイル基等が挙げられ、アリール基としては、例えばフェニル基、ナフチル基等が挙げられる。前記単環複素環基及びアリール基は、水酸基、低級アルキル基等で置換されていてもよい。

本発明によつて提供される化合物〔I〕はセファロスポリン核の7位の側鎖に1,3-ジチエタン環を有する点で、化学構造的に全く新しいセファロスポリン誘導体であり、かつすぐれた抗菌活性を示すので抗菌剤として有望である。化合物〔I〕の抗菌活性（最少有効阻止濃度）を市販のセファゾリン（CEZ）と対比して表示すると次の通りである。

表 I

菌 名	最小有効阻止濃度 ( $\gamma$ / ml )					
	実施例 1	実施例 2	実施例 5	実施例 7	実施例 8	C E Z
エシエリシア コリ NIH J ( <i>Escherichia coli</i> )	0.09	0.09	0.19	0.19	0.19	1.56
クレブシエラ ニカモニア ATCC 10031 ( <i>Klebsiella pneumoniae</i> )	0.09	0.09		0.19	0.19	3.13
セラチア マルセスセンス ( <i>Serratia marcescens</i> )	0.78	0.39	0.78	0.78	0.78	>100
プロテウス モルガニー コーノ ( <i>Proteus morganii</i> Kono )	1.56	0.78	0.78	1.56	3.13	>100
プロテウス ヴルガリス OXK US ( <i>Proteus vulgaris</i> )	0.78	0.39	0.39	1.56	1.56	3.13

本発明化合物〔I〕は、広範囲の病原菌に対して抗菌活性を示し、上表 I から明らかなように、殊にグラム陰性菌に属する幾つかの重要な病原菌に対してすぐれた効力が認められる。したがって、本発明化合物〔I〕は医薬品、殊に抗菌剤、飼料の添加剤、保存剤などとして有用である。

本発明化合物〔I〕は、そのままあるいはその塩として需要に供される。塩としては薬学的に許容される非毒性の塩基との塩であつて好適なものとしては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；アンモニウム塩又はジシクロヘキシルアミン塩、シクロヘキシルアミン塩、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、エタノールアミン塩、オルニチン塩、リジン塩などの有機塩基との塩が挙げられる。

本発明化合物〔I〕又はその塩は、抗菌剤として経口的あるいは非経口的に投与される。投与量は、症状、体重などに応じて異なるが、

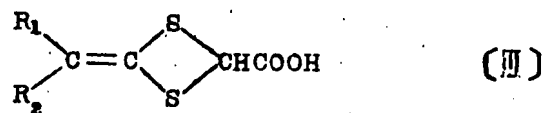
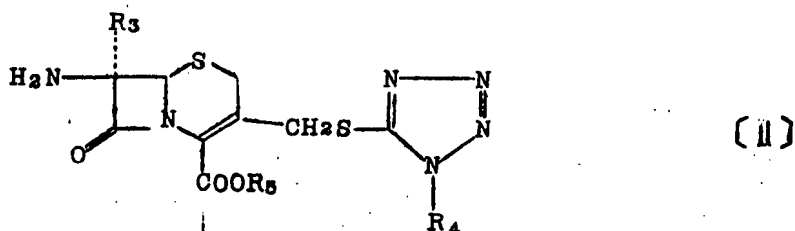
成人で通常 / 日約 250 ~ 3000 mg で、3 ~ 4 回に分けて行なわれる。

投与に適した剤形は、注射剤、錠剤、カプセル剤、シロップ剤などであるが、これらの剤形の調製は、製剤学上用いられる賦形剤、保存剤、安定剤などを添加し、通常の方法によつて行いうる。

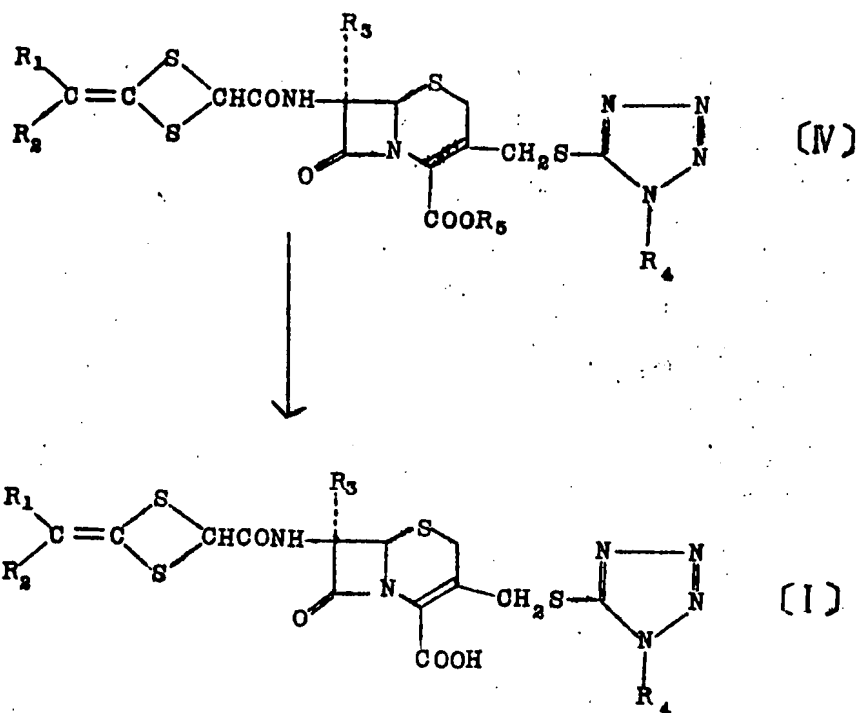
本発明によれば、前記化合物〔I〕は、次の方法により、製造することができる。

#### 第 1 方法

この方法は次の反応式で示される。



又はそのカルボキシル基における反応性誘導体



(式中  $R_5$  は水素原子又はカルボキシル基の保護基を意味する。また、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  及び  $R_4$  は前記の意味を有する。)

この方法は 7-アミノセファロsporin 誘導体 (II) 又はその塩に 4-(置換-メチレン)-1,3-ジチエタン-2-カルボン酸 (III) 又はそのカルボン酸の反応性誘導体を反応させて化合物 (IV) を作り、該化合物の  $R_1$  が保護基を有するカルボキシル基であるとき及び／又

は  $R_2$  がカルボキシル基の保護基、例えばトリチル基、tert-ブチル基、ベンズヒドリル基等であるときは、次いでこれを除去することによつて行なわれる。

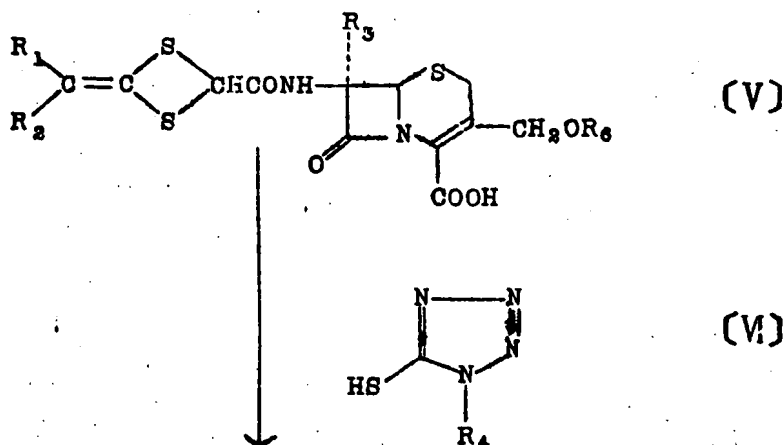
上記化合物〔II〕と〔III〕との反応では、化合物〔III〕はそのカルボン酸の反応性誘導体に通いたのち反応に供することができる。反応性誘導体の好適なものとしては、酸ハライド、混合酸無水物、活性エステル、活性アミド、酸無水物、酸アジド等である。化合物〔III〕を遊離の状態で作作用させるときは、縮合剤を使用するとよい。縮合剤としては  $N,N'$ -ジシクロヘキシルカルボジイミド、 $N,N'$ -ジエチルカルボジイミド等が適当である。

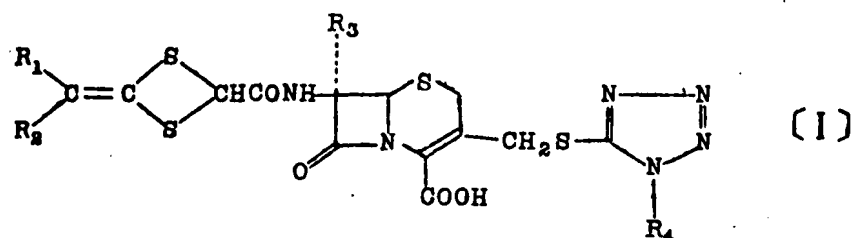
また、化合物〔III〕の  $R_1$  がカルボキシル基であるときは、これらの活性基と化合物〔II〕との副反応を回避するため、これらの活性基を予め tert-ブチル基、ベンズヒドリル基等の保護基で保護しておくといふ。化合物〔II〕と化合物〔III〕又はその反応性誘導体との反応は加

温乃至冷却下に行なわれるが、 $R_3$ がメトキシ基である化合物〔II〕を原料とする場合には、このメトキシ基が反応中にエピメリゼーションを受けることを回避するため、低温、殊に $-20^{\circ}\text{C}$ 以下で行なうのが好ましい。こうして生成した7位に4-(置換-メチレン)-1,3-ジチエタン-2-カルボキサミド基を有するセファロスポリン化合物〔IV〕は次いで保護基を除去することにより目的化合物〔I〕に導くことができる。

## 第2方法

本発明化合物〔I〕は下式の反応によつても製造される。





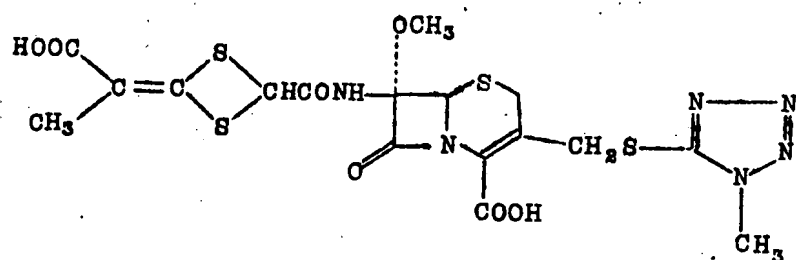
(式中  $R_3$  はアセチル基又はカルバモイル基を示す。また  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  及び  $R_4$  は前記の意味を有する。)

この方法は 7  $\beta$ -[4-(置換-メチレン)-1,3-ジチエタン-2-イル]カルボキサミド-セフアロスポリン誘導体 (V) 又はその塩類に、1-H-テトラゾール-5-チオール誘導体 (VI) 又はそのメルカプト基の水素におけるアルカリ金属置換体と反応させることにより行なわれる。反応は室温乃至加温下で、通常溶媒中に行なわれる。溶媒は、この反応に関与しないもの、例えばアセトン、ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール、水又はリン酸緩衝液などであるが、これらは必要により混合して使用される。反応は中性附近で行なうとよい。出発物質として、1-H-テトラゾール-5-チオール誘導体 (VI) を遊

離の状態で用いる場合は水酸化アルカリ、炭酸アルカリ、炭酸水素アルカリ、トリアルキルアミン、ピリジン、ジメチルアニリン等の塩基の存在下で行なうのが好適である。反応終了後に生成物を単離するには、反応液を酸性となすことにより沈殿する生成物を採取するか、溶媒抽出による方法が用いられる。

以下本発明化合物〔I〕の製造について実施例により具体的に説明する。

#### 実施例 1



(a) 4-〔1-(tert-ブトキシカルボニル)エチリデン〕-1,3-ジチエタン-2-カルボン酸 0.340 g 及びピリジン 0.206 g を塩化メチレン 15 ml に溶かす。氷水浴にて冷却下かきまぜながら

五塩化リン 0.284 g を加える。10℃以下で1時間反応させ、次いで反応液を-50℃に冷却し、7β-アミノ-7α-メトキシ-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)チオメチル- $\Delta^3$ -セフェム-4-カルボン酸ベンズヒドリルエステル 0.690 g を塩化メチレン 10 ml に溶かした溶液を滴下する。次いでピリジン 1.6 ml を滴下して1時間-30~-40℃で反応させる。

反応終了後5規定塩酸 10 ml を0℃以下で滴下して塩化メチレンで抽出する。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後無水塩化カルシウムで乾燥し、塩化メチレンを留去して残留物 1.1 g を得る。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶離液として酢酸エチル-n-ヘキサン混液(容量比1:1)を用いてカaramel状の7β-14-[1-(tert-ブトキシカルボニル)エチリデン]-1,3-ジチエタン-2-イル}カルボキサミド-7α-メト

キシ-3-(ノ-メチルテトラゾール-5-イル)チオメチル- $\Delta^3$ -セフェム-4-カルボン酸ベンズヒドリルエステル  
0.490 g (収率 47%) を得る。

核磁気共鳴スペクトル ( $D_6$ -DMSO)

$\delta$  (ppm): 1.44 (9H, tert-ブチル)

1.56 (3H,  $\begin{array}{c} \text{-OOC} \\ \text{CH}_3 \end{array} > =$ )

3.49 (3H,  $\text{---OCH}_3$ )

3.90 (3H,  $\begin{array}{c} \text{N} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$ )

5.10 (1H)

5.15 (1H)  $\left\{ \text{C}_6\text{H} \right\} = \begin{array}{c} \text{S} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{S} \end{array} \text{CH-}$

6.92 (1H,  $\text{---CH(C}_6\text{H}_5)_2$ )

9.68 (1H,  $\text{---CONH---}$ )

(b)(a) で得られた生成物 0.44 g をアニソール 2.5 ml に溶かし、氷水で 5℃ 以下に冷却しながらトリフルオロ酢酸 7.5 ml を滴下する。5~10℃ で 1 時間反応させ、次いでアニソール及び過剰のトリフルオロ酢酸を減圧留去し、残留物にエーテル

を加えて粉末化させる。濾取後エーテルで十分に洗浄して、淡黄色粉末状の7β-〔4-(1-カルボキシエチリデン)-1,3-ジチエタン-2-イル〕カルボキサミド-7α-メトキシ-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)チオメチル-Δ<sup>3</sup>-セフェム-4-カルボン酸0.271g(収率86.7%)を得る。

核磁気共鳴スペクトル(D<sub>6</sub>-DMSO)

δ(ppm) ; 1.56(3H,  $\begin{array}{c} \text{---OOC} \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{C}=\text{C} \text{---})$

3.41(3H,  $\text{---OCH}_3$ )

3.93(3H,  $\begin{array}{c} \text{N} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{---})$

5.13(2H, C<sub>6</sub>のHと  $\begin{array}{c} \text{S} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{---} \end{array} \text{CH---})$

9.57(1H,  $\text{---CONH---}$ )

赤外スペクトル(KBr)(cm<sup>-1</sup>)

1870 (ラクタム)

#### 原料の製造

予め蒸留して酸素を抜いたジメトキシエタン40mlとテトラヒドロフラン10mlと

を 100 ml の 3 頸 フラスコ にとり 窒素 気流  
中 ドライアイスアセトン浴で  $-70^{\circ}\text{C}$  以下  
に 冷却 して  $n$ -イソプロピルシクロヘキシ  
ルアミン 1 ml 及び 15%  $n$ -ブチルリチウ  
ム ( $n$ -ヘキサン溶液) 3.43 ml を 加える。  
次いで プロピオン酸 tert-ブチル 0.65 g  
を加え、かきまぜながら  $-70^{\circ}\text{C}$  以下で約  
30 分間 反応 させる。反応液に 二硫化炭素  
0.332 ml を  $-75^{\circ}\text{C}$  ~  $-73^{\circ}\text{C}$  で 約 30  
分を 要して 滴下 する。10 分間  $-70^{\circ}\text{C}$  以  
下で 反応 させて、更に 15%  $n$ -ブチルリ  
チウム ( $n$ -ヘキサン溶液) 3.4 ml を  $-70^{\circ}\text{C}$   
以下で 約 30 分を 要して 滴下 する。15 分  
間  $-70^{\circ}\text{C}$  以下で 反応 させた後、予め 50%  
水素化ナトリウム (油性) 0.24 g と ジョ  
ード酢酸 1.56 g を ジメトキシエタン 中で  
氷冷下 反応 させて 得た ジョード酢酸ナトリ  
ウムを加え、室温に 戻して 一夜 かきまぜる。  
反応液の 溶媒を 減圧 留去し、残留物に 冷エ  
ーテルを加え、規定塩酸で 酸性 にして 抽出

する。エーテル抽出液を冷飽和塩化ナトリウム水溶液で充分洗浄した後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、エーテルを留去して褐色油状物 1.42 g を得る。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶離液としてクロロホルム-メタノール-ギ酸混液（容量比 95 : 5 : 2）を用いて油状の 4-（1-tert-ブトキシカルボニルエチリデン）-1,3-ジエタン-2-カルボン酸 0.5 g を得る。

核磁気共鳴スペクトル ( $D_6$ -DMSO)

$\delta$  (ppm) : 1.42 (9H, tert-ブチル)

1.53 (3H,  $\begin{array}{c} \text{-OOC} \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{C}=\text{C} \text{ )}$

5.14 (1H,  $\begin{array}{c} \text{S} \\ \text{S} \end{array} \text{C}=\text{CH} \text{ )}$

赤外スペクトル ( $\text{cm}^{-1}$ )

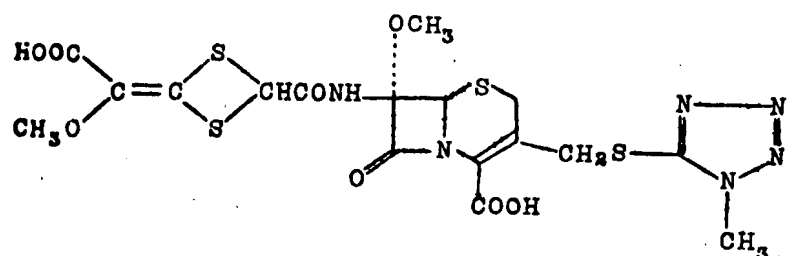
2970 (tert-ブチル)

2520~2650 (-COOH)

1640~1740 (-COO-tert-ブチル, -COOH)

1360, 1250, 840 (tert-ブチル)

## 実施例 2



(a) 7  $\beta$ -アミノ-7  $\alpha$ -メトキシ-3-  
 (1-メチルトetraゾール-5-イル)  
 チオメチル- $\Delta^5$ -セフエム-4-カルボ  
 ン酸ベンズヒドリルエステル 0.7 g と 4-  
 [(tert-ブトキシカルボニル)  
 (メトキシ)メチレン]-1,3-ジチエ  
 タン-2-カルボン酸 0.35 g をテトラ  
 ヒドロフラン 5 ml に溶かし、氷冷下ジシ  
 クロヘキシルカルボジイミド 0.3 g を加  
 え、室温で2時間かきまぜ、不溶物を汙  
 去し、汙液を減圧濃縮する。残留物をカ  
 ラムクロマトグラフィーに付し、ベンゼ  
 ン-酢酸エチル混液(容量比 85:15)  
 を溶離液として用いて7  $\beta$ -14-  
 [(tert-ブトキシカルボニル)(メト

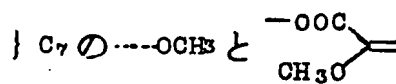
キシ)メチレン}-1,3-ジチエタン-  
 -2-イル}カルボキサミド-7 $\alpha$ -メ  
 トキシ-3-(1-メチルテトラゾール  
 -5-イル)チオメチル- $\Delta^3$ -セフェム  
 -4-カルボン酸ベンズヒドリルエステ  
 ル0.36gを得る。

核磁気共鳴スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta(\text{ppm})$  ; 1.50 (9H, tert-ブチル)

3.59 (3H)

3.64 (3H)



3.82 (3H,  $\begin{array}{c} \text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$ )

4.38 (2H, C<sub>5</sub> の  $\text{---CH}_2\text{S---}$ )

4.77 (1H,  $=\begin{array}{c} \text{S} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{S} \end{array} \text{CH---}$ )

5.07 (1H, C<sub>6</sub> の H)

6.92 (1H,  $\text{---CH(C}_6\text{H}_5)_2$ )

7.2~7.5 (10H,  $\text{---OH(C}_6\text{H}_5)_2$ )

(b)(a) で得られた生成物 0.23g をアニソール 1.7 ml に溶かし、 $-5 \sim -10^\circ\text{C}$  に冷却しながら、トリフルオロ酢酸 5.1 ml を

徐々に加え、 $0 \sim 8^{\circ}\text{C}$ で30分間かきまぜる。反応液を減圧濃縮し、残留物にエーテルを加え、得られる微帯褐色の粉末を回収する。エーテルで充分洗浄した後減圧乾燥して7 $\beta$ -14-〔(カルボキシ)(メトキシ)メチレン〕-1,3-ジエタン-2-イル-1カルボキサミド-7 $\alpha$ -メトキシ-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)チオメチル- $\Delta^3$ -セフェム-4-カルボン酸0.12gを得る。

核磁気共鳴スペクトル ( $\text{D}_6\text{-DMSO}$ )

$\delta(\text{ppm})$  : 3.42 (3H,  $\text{C}_7$  の  $\text{---OCH}_3$ )

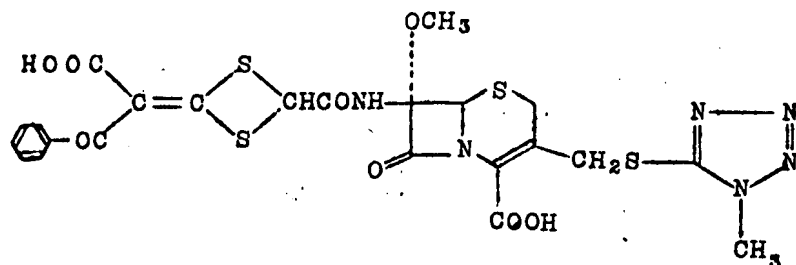
3.55 (3H,  $\begin{array}{c} \text{---OOC} \\ \text{CH}_3 \text{ O} \end{array} \text{C}=\text{ } )$

3.85 (3H,  $\begin{array}{c} \text{N} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{---} )$

5.16 (2H,  $\text{C}_6$  の H と  $\begin{array}{c} \text{S} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{CH---} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{S} \end{array} \text{---} )$

9.59 (1H,  $\text{---CONH---}$ )

### 実施例 3



(a) 7β-アミノ-7α-メトキシ-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)チオメチル-Δ<sup>3</sup>-セフェム-4-カルボン酸ベンズヒドリルエステル 0.8g と 4-[(ベンゾイル)(tert-ブトキシカルボニル)メチレン]-1,3-ジチエタン-2-カルボン酸 0.8g を実施例 2-(a) と同様に処理して 7β-1,4-[(ベンゾイル)(tert-ブトキシカルボニル)メチレン]-1,3-ジチエタン-2-イル}カルボキサミド-7α-メトキシ-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)チオメチル-Δ<sup>3</sup>-セフェム-4-カルボン酸ベンズヒドリルエステル 0.35g を得る。

核磁気共鳴スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta(\text{ppm})$  : 1.24 (9H, tert-ブチル)

3.60 (3H,  $\text{---OCH}_3$ )

3.82 (3H,  $\text{N(CH}_3\text{)}$ )

4.39 (2H,  $\text{O}_3$  の  $\text{---CH}_2\text{S---}$ )

5.00 (1H)

5.09 (1H)  $\text{C}_6$  の H と  $\text{=S<CH---}$

6.92 (1H,  $\text{---CH(C}_6\text{H}_5)_2$ )

7.2~7.6 (15H, 芳香環の H)

7.77 (1H,  $\text{---CONH---}$ )

(b)(a) で得られた生成物 0.23 g を実施例 2

-(b) と同様に処理して 7 $\beta$ -{4-

[(ベンゾイル)(カルボキシ)メチレ

ン]-1,3-ジチエタン-2-イル}ガ

ルボキサミド-7 $\alpha$ -メトキシ-3-


(1-メチルテトラゾール-5-イル)

チオメチル- $\Delta^5$ -セフェム-4-カルボ

ン酸 0.13 g を得る。

核磁気共鳴スペクトル ( $\text{D}_6\text{-DMSO}$ )

$$\delta(\text{ppm}) : 3.46 (\text{3H}, \text{---OCH}_3)$$

3.95 (3H, )

4.32 (2H, C<sub>2</sub> の -CH<sub>2</sub>- )

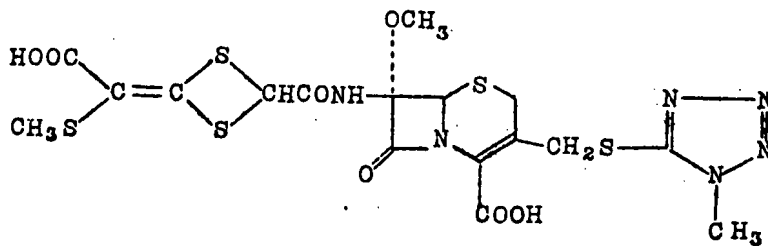
5.19 (1H, c<sub>6</sub>OH)

$$5.4 / ( / H , = \begin{array}{c} S \\ \diagup \quad \diagdown \\ S \end{array} CH - )$$

7.48 (5H,  $C_6H_5-OC-$ )

9.72 (1H, -CONH- )

### 实施例 4



(a) 4 - (tert - ブトキシカルボニル)

(メチルチオ)メチレン]-1,3-ジチ

エタン-2-カルボン酸 0.3 g、ジシク

ロヘキシルカルボジイミド0.2g及び

7 β - ア ミ ノ - 7 α - メ ト キ シ - 3 -

(ノーマチルテトラゾール-5-イル)

チオメチル- $\Delta^3$ -セフエム-4-カルボ

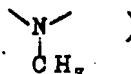
ン酸ベンズヒドリルエステル 0.5 g を無水テトラヒドロフラン 10 ml に溶かし室温で 1 時間かきまぜる。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶離液としてベンゼン-酢酸エチル混液（容量比 9 : 1）を用いて 7 β - { 4 - [ (tert - ブトキシカルボニル) (メチルチオ) メチレン] - 1,3 - ジエタン - 2 - イル } カルボキサミド - 7 α - メトキシ - 3 - (ノーマチルテトラゾール - 5 - イル) チオメチル - Δ<sup>3</sup> - セフエム - 4 - カルボン酸ベンズヒドリルエステル 0.3 g を得る。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>)

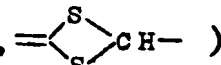
δ(ppm) ; 1.52 (9H, tert-ブチル)

2.22 (3H, OCH<sub>3</sub> S-)

3.78 (5H, -----OCH<sub>3</sub> と C<sub>2</sub> の -CH<sub>2</sub>-)

3.82 (3H, )

4.24 (2H, C<sub>3</sub> の -CH<sub>2</sub> S-)

4.72 (1H, )

5.08 (1H, C<sub>6</sub>のH)

6.92 (1H, -CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>)

7.35 (1OH, -CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>)

7.80 (1H, -CONH-)


(b) (a) で得られた生成物 0.3 g をアニソール 1.5 ml に溶かし、-5℃でかきまぜながらトリフルオロ酢酸 5 ml を -5 ~ -3℃で滴下し、次いで 0 ~ 3℃で1時間かきまぜる。減圧下に蒸発乾固し、残留物にエーテルを加えて戸取し、エーテルで充分洗浄する。五塩化リン上一夜減圧乾燥して7β-14-[(カルボキシ)(メチルチオ)メチレン]-1,3-ジチエタン-2-イル1カルボキサミド-7α-メトキシ-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)チオメチル-Δ<sup>3</sup>-セフェム-4-カルボン酸 0.17 g を得る。

核磁気共鳴スペクトル (D<sub>6</sub>-DMSO)

δ(ppm) ; 1.16 (3H, CH<sub>3</sub>S-)


3.43 (3H, -----OCH<sub>3</sub>)

3.62 (2H, C<sub>2</sub> の -CH<sub>2</sub>- )

3.94 (3H, )

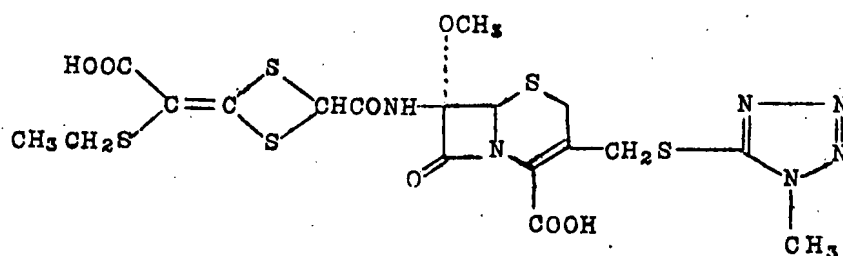
4.30 (C<sub>3</sub> の -CH<sub>2</sub>S- )

5.09 (1H, C<sub>6</sub> の H )

5.16 (1H, )

9.65 (1H, -CONH- )

#### 実施例 5



(a) 4 - [ (tert - ブトキシカルボニル )  
( エチルチオ ) メチレン ] - 1,3 - ジチ  
エタン - 2 - カルボン酸 0.15 g、ジシ  
クロヘキシルカルボジイミド 0.1 g 及び  
7 β - アミノ - 7 α - メトキシ - 3 -  
( 1 - メチルテトラゾール - 5 - イル )  
チオメチル - Δ<sup>3</sup> - セフエム - 4 - カルボ  
ン酸ベンズヒドリルエステル 0.26 g を

実施例 4-(a)と同様に処理して 7β-  
 { 4-[(tert-ブトキシカルボニル)  
 (エチルチオ)メチレン]-1,3-ジチ  
 エタン-2-イル}カルボキサミド-  
 7α-メトキシ-3-(1-メチルテト  
 ラゾール-5-イル)チオメチル-Δ<sup>3</sup>-  
 セフェム-4-カルボン酸ベンズヒドリ  
 ルエステル 0.14gを得る。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>)

δ(ppm) : 1.22 (3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>S- )  
 1.52 (9H, tert-ブチル)  
 2.68 (2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>S- )  
 3.58 (5H, C<sub>2</sub>の -CH<sub>2</sub>-と ----OCH<sub>3</sub>)  
 3.82 (3H, ----OCH<sub>3</sub> )  
 4.38 (2H, C<sub>3</sub>の -CH<sub>2</sub>- )  
 4.70 (1H, = $\begin{matrix} \text{S} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{S} \end{matrix}$ CH- )  
 5.08 (1H, C<sub>6</sub>の H )  
 6.92 (1H, -CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>)  
 7.32 (10H, -CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>)  
 7.79 (1H, -CONH- )

(b)(a) で得られた生成物 0.14 g、アニソール 1.5 ml 及びトリフルオロ酢酸 5 ml を実施例 4-(b) と同様に処理して 7β-14-[(カルボキシ)(エチルチオ)メチレン]-1,3-ジチエタン-2-イル-カルボキサミド-7α-メトキシ-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)チオメチル-Δ<sup>3</sup>-セフェム-4-カルボン酸 0.07 g を得る。

核磁気共鳴スペクトル (D<sub>6</sub>-DMSO)

δ(ppm) : 1.14 (3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}-$ )

2.62 (2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}-$ )

3.43 (3H,  $-\text{OCH}_3$ )

3.61 (2H,  $\text{C}_2\text{O}-\text{CH}_2-$ )

3.94 (3H,  $\text{N}-\text{CH}_3$ )

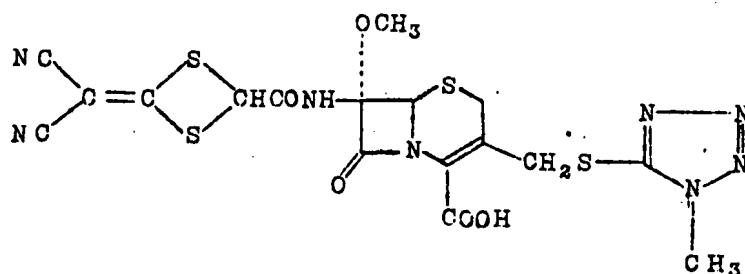
4.28 (2H,  $\text{C}_3\text{O}-\text{CH}_2\text{S}-$ )

5.08 (1H,  $\text{C}_6\text{O}-\text{H}$ )

5.14 (1H,  $=\text{S}-\text{CH}-$ )

9.64 (1H,  $-\text{CONH}-$ )

# 実施例 6




- (a) 7 $\beta$ -アミノ-7 $\alpha$ -メトキシ-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)チオメチル- $\Delta^3$ -セフエム-4-カルボン酸ベンズヒドリルエステル 0.43 g を塩化メチレン 12 ml に溶かし、-40℃に冷却してピリジン 0.65 g を加える。次いで4-(ジシアノメチレン)-1,3-ジチエタン-2-カルボン酸 0.2 g を塩化メチレン 8 ml に溶かし、五塩化リン 0.21 g を加えて室温で25分間かきまぜて調製した溶液を-40~-25℃で滴下し、-30~-20℃で1時間かきまぜる。反応後、クロロホルム 60 ml を加え、1%塩酸、水、次いで飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層

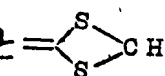
を無水硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶離液としてクロロホルム-イソプロパノール混液（容量比40:1）を用いて7β-[4-(ジシアノメチレン)-1,3-ジエタン-2-イル]カルボキサミド-7α-メトキシ-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)チオメチル-Δ<sup>3</sup>-セフェム-4-カルボン酸ベンズヒドリルエステル0.37gを得る。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>)

δ(ppm) ; 3.54 (5H, C<sub>2</sub>の-CH<sub>2</sub>-と -OCH<sub>3</sub>)

3.86 (3H, )

4.30 (2H, C<sub>3</sub>の-CH<sub>2</sub>S-)

5.06 (2H, C<sub>6</sub>のHと -CH-)

6.90 (1H, -CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>)

7.30 (10H, -CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>)

(b) (a) で得られた生成物 0.37 g を塩化メチレン 10 ml に溶かし、アニソール 0.5 ml を加えて  $-20^{\circ}\text{C}$  に冷却する。トリフルオロ酢酸 2 ml を  $-20 \sim -10^{\circ}\text{C}$  で滴下し、 $-10 \sim -5^{\circ}\text{C}$  で 30 分間かきまぜる。溶媒を減圧留去し、残留物にエーテル 20 ml を加え 30 分間かきまぜる。次いで減圧ろ過し、得られた沈殿物をエーテルで充分洗浄し、減圧乾燥して 7 $\beta$ -〔4-(ジシアノメチレン)-1,3-ジエタン-2-イル〕カルボキサミド-7 $\alpha$ -メトキシ-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)チオメチル- $\Delta^3$ -セフェム-4-カルボン酸 0.21 g を得る。

核磁気共鳴スペクトル ( $\text{D}_2\text{O}$ -DMSO)

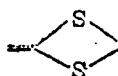
$\delta(\text{ppm})$  : 3.44 (3H,  $\cdots\cdots\text{OCH}_3$ )

3.64 (2H,  $\text{C}_2$  の  $-\text{CH}_2-$ )

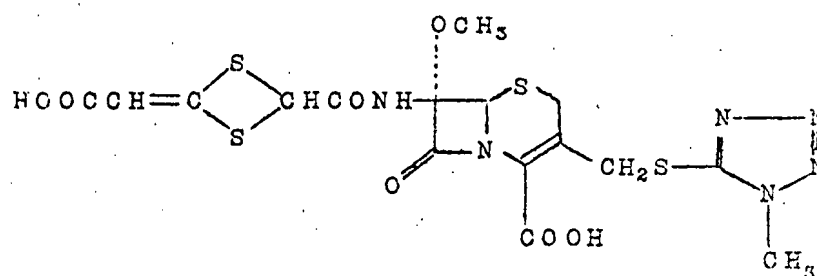
3.94 (3H,  $\begin{array}{c} \diagup \text{N} \diagdown \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$ )

4.30 (2H, C<sub>3</sub> の -CH<sub>2</sub> S- )

5.18 (1H, C<sub>6</sub> の H )

5.62 (1H,  )

### 実施例 7




(a) 4- (tert-ブトキシカルボニルメチレン) -1,3-ジチエタン-2-カルボン酸 0.714 g を塩化メチレン 20 ml に溶かし、ピリジン 0.454 g を加えて 5℃ 以下に冷却し、五塩化リン 0.630 g を加えて 10℃ 以下で 1 時間反応させる。反応液を約 -50℃ に冷却し、7β-アミノ-7α-メトキシ-3-(1-メチルトetraゾール-5-イル)チオメチルーΔ<sup>3</sup>-セフェム-4-カルボン酸ベンズヒドリルエステル 1.5 g を塩化メチレン

1.5 ml に溶かした溶液を滴下する。次いでピリジン 3 ml を加えて  $-30 \sim -35^{\circ}\text{C}$  で 1 時間反応させる。反応終了後 6 規定塩酸 2.0 ml を  $0^{\circ}\text{C}$  以下で加える。塩化メチレン層を分取し、水層を更に塩化メチレン 2.0 ml で抽出する。塩化メチレン層を合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液 2.0 ml で 2 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を留去すると褐色カラメル 1.89 g を得る。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶離液として酢酸エチル - n - ヘキサン混液 (容量比 2 : 1) を用いて 7 g - ( (4 - tert - ブトキシカルボニルメチレン) - 1,3 - ジチエタン - 2 - イル ) カルボキサミド - 7  $\alpha$  - メトキシ - 3 - (1 - メチルテトラゾール - 5 - イルチオメチル) -  $\Delta^3$  - セフエム - 4 - カルボン酸ベンズヒドリルエステル 0.308 g を得る。

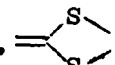
核磁気共鳴スペクトル ( $\text{D}_6$ -DMSO)


$\delta(\text{ppm})$  : 1.40 (9H, tert-ブチル)

3.44 (3H, ----OCH<sub>3</sub>)

3.88 (3H, )

5.23 (1H, C<sub>6</sub>HのH)

5.33 (1H, )

5.84 (1H, )

6.88 (1H, -CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>)


9.66 (1H, -CONH-)

(b) (a) で得られた生成物 0.3 g をアニソール  
1.7 ml に溶かし、-5℃以下に冷却して  
トリフルオロ酢酸 5.1 ml を 0℃以下で滴  
下する。滴下終了後 30 分間 0～5℃で  
反応させ、次いで 5～10℃で 30 分間  
反応させる。反応終了後アニソール及び  
トリフルオロ酢酸を減圧留去し、残留物  
にエーテルを加え粉末化させ、エーテル  
で充分洗浄して乾燥すると淡黄色粉末状  
の 7β-[4-(カルボキシメチレン)  
-1,3-ジチエタン-2-イル]カルボ


キサミド-7 $\alpha$ -メトキシ-3-(1-  
メチルテトラゾール-5-イル)チオメチ  
ル- $\Delta^3$ -セフェム-4-カルボン酸  
0.1584gを得る。


核磁気共鳴スペクトル ( $D_6$ -DMSO)

$\delta$  (ppm) : 3.43 (3H,  $\cdots\cdots\cdots$ -OCH<sub>3</sub>)

3.94 (3H, )

5.17 (1H, C<sub>6</sub>のH)

5.33 (1H, )

5.84 (1H, )

9.63 (1H, -CONH-)

#### 原料の製造法

予め蒸留して酸素を抜いたジメトキシエ  
タン 80 ml とテトラヒドロフラン 20 ml と  
を窒素気流中-70℃以下に冷却して、N  
-イソプロピルシクロヘキシルアミン 2 ml  
と15% n-ブチルリチウム (n-ヘキサ  
ン溶液) 6.86 ml を加え、次いで tert-  
ブチルアセテート 1.16 g を滴下する。

30分間 $-70^{\circ}\text{C}$ 以下で反応させ、二硫化炭素0.664 ml  $-72^{\circ}\text{C}$ 以下で約30分要して加える。反応液は淡黄色となり $-70^{\circ}\text{C}$ 以下で20分間反応させた後、15% n-ブチルリチウム (n-ヘキサン溶液) を $-72^{\circ}\text{C}$ 以下で15分要して滴下する。滴下終了後 $-70^{\circ}\text{C}$ 以下で20分間反応させて、ジメトキシエタン15 ml 中で50% 水素化ナトリウム0.48 g とジヨード酢酸3.12 g から合成したジヨード酢酸ナトリウム結晶析出液を加える。室温に戻し一夜反応させる。溶媒を留去して得た黒褐色油状物中に冷エーテル50 ml 及び1規定塩酸20 ml を加えて抽出する。水層を更に冷エーテル30 ml を加えて抽出し、エーテル層を合わせて塩化ナトリウム飽和水溶液30 ml で2回洗浄する。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、エーテルを留去して褐色油状物3 g を得る。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶離液としてクロ

ロホルムーメタノールーギ酸混液（容量比  
 95 : 5 : 2）を用いて4-（tert-ブト  
 キシカルボニルメチレン）-1,3-ジチエ  
 タン-2-カルボン酸0.564gを得る。

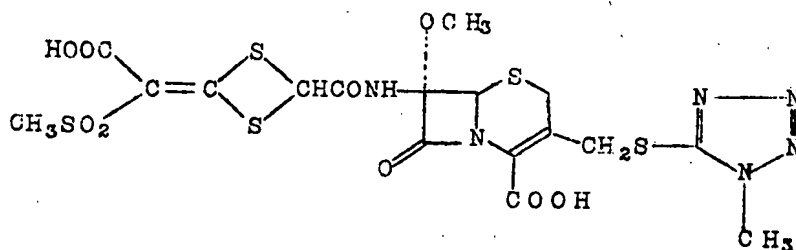
核磁気共鳴スペクトル（D<sub>6</sub>-DMSO）

δ(ppm) ; 1.45 (9H, tert-ブチル)

5.03 (1H,  $\begin{array}{c} \text{S} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH} \end{array}$  )

5.69 (1H,  $\begin{array}{c} \text{S} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH} \end{array}$  )

#### 実施例 8



(a) 7β-アミノ-7α-メトキシ-3-

(1-メチルテトラゾール-5-イル)

チオメチル-Δ<sup>3</sup>-セフェム-4-カルボ  
 ン酸ベンズヒドリルエステル0.32gを  
 塩化メチレン8mlに溶かし、-30℃に冷  
 却してピリジン0.48gを加える。次い

で 4-〔 (tert-ブトキシカルボニル)  
 (メチルスルホニル)メチレン〕-1,3-  
 ジチエタン-2-カルボン酸 0.37g  
 を塩化メチレン 8 ml に溶かし、五塩化リ  
 ン 0.25g、ピリジン 0.18g より調製  
 した溶液を -40 ~ -30℃ で滴下する。  
 -30 ~ -20℃ で 1 時間かきまぜた後、  
 クロロホルム 50 ml を加え、1% 塩酸、  
 水、次いで塩化ナトリウム飽和水  
 溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで  
 乾燥する。溶媒を減圧留去し、残留物を  
 シリカゲルカラムクロマトグラフィーに  
 付し、溶離液としてクロロホルム-イソ  
 プロパノール混液 (容量比 40 : 1) を  
 用いて 7β-〔4-〔 (tert-ブトキシカル  
 ボニル) (メチルスルホニル)メチレ  
 ン〕-1,3-ジチエタン-2-イル〕カル  
 ボキサミド-7α-メトキシ-3-  
 (ノ-メチルテトラゾール-5-イル)  
 チオメチル-Δ<sup>3</sup>-セフェム-4-カルボ

ン酸ベンズヒドリルエステル 0.25g を得る。

核磁気共鳴スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  (ppm) ; 1.54 (9H, tert-ブチル)

3.18 (3H,  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{>=}$  )

3.58 (3H,  $\text{---OCH}_3$  )

3.84 (3H,  $\text{N(CH}_3\text{)}$  )

4.16 (2H,  $\text{C}_3\text{の-CH}_2\text{-}$  )

5.07 (1H,  $\text{C}_6\text{のH}$  )

5.31 (1H,  $\text{=S<S>CH-}$  )

6.91 (1H,  $\text{-CH(C}_6\text{H}_5)_2$  )

7.30 (10H,  $\text{-CH(C}_6\text{H}_5)_2$  )

(b) (a) で得られた生成物 0.2g をアエソール 2.5 ml に加え、 $-20^\circ\text{C}$  に冷却し、トリフルオロ酢酸 10 ml を  $-20 \sim -10^\circ\text{C}$  で滴下し、同温度で 20 分間かきまぜた後、 $10^\circ\text{C}$  で 40 分間かきまぜる。溶媒を減圧留去し、残留物にエーテル 30 ml を加えて 20 分間かき


まぜる。次いで減圧濾過し、得られた沈殿物をエーテルで充分洗浄し、減圧乾燥して7β-〔4-〔(カルボキシ)(メチルスルホニル)メチレン〕-1,3-ジチエタン-2-イル〕カルボキサミド-7α-メトキシ-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)チオメチル-Δ<sup>3</sup>-セフェム-4-カルボン酸0.08gを得る。

核磁気共鳴スペクトル (D<sub>6</sub>-DMSO)

δ(ppm) ; 3.20 (3H, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>>=)

3.45 (3H, ----OCH<sub>3</sub>)

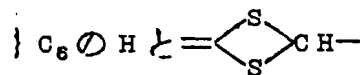
3.62 (2H, C<sub>2</sub>の-CH<sub>2</sub>-)

3.94 (3H, )

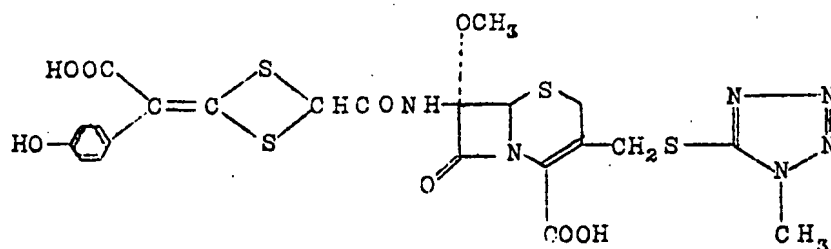
4.30 (2H, C<sub>3</sub>の-CH<sub>2</sub>-)

5.13 (1H)

5.17 (1H)



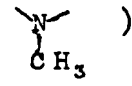
# 実施例 9



- (a) 4 - ( α - tert-ブトキシカルボニル - 4 - tert - ブトキシベンジリデン ) - 1,3 - ジチエタン - 2 - カルボン酸 0.6 g を塩化メチレン 1.5 ml に溶かし、ピリジン 0.2 ml を加え、更に氷冷下五塩化リン 0.285 g を加えて 7 分間かきまぜる。この溶液を、7 β - アミノ - 7 α - メトキシ - 3 - ( ノ - メチルテトラゾール - 5 - イル ) チオメチル - Δ<sup>3</sup> - セフエム - 4 - カルボン酸ベンズヒドリルエステル 0.5 g を塩化メチレン 1.5 ml に溶かし - 30 ~ - 40 °C に冷却しピリジン 0.45 ml を加えて得た溶液に加え、その温度で 20 分間かきまぜる。反応液にクロロホルム 60 ml を加え、水約 30 ml、

1 ~ 2 % 塩酸 約 30 ml、次いで水 30 ml  
 で洗浄し、無水硫酸マグネシウム  
 で乾燥後、溶媒を減圧留去する。残留物  
 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
 に付し、溶離液としてベンゼン-酢酸エ  
 チル混液（容量比 1 : 2）を用いて  
 7β - { 4 - ( α - tert - ブトキシカル  
 ボニル - 4 - tert - ブトキシベンジリデ  
 ン ) - 1,3 - ジエタン - 2 - イル } カ  
 ルボキサミド - 7α - メトキシ - 3 -  
 ( 1 - メチルテトラゾール - 5 - イル )  
 チオメチル - Δ<sup>3</sup> - セフエム - 4 - カルボ  
 ン酸ベンズヒドリルエステル 0.4 g を得  
 る。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>)

δ(ppm) : 1.35 (9H) } tert - ブチル  
 1.47 (9H)  
 3.60 (5H, ----OCH<sub>3</sub> と C<sub>2</sub> の -CH<sub>2</sub>-)  
 3.83 (3H, )

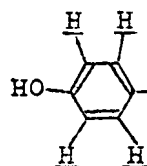
4.83 (1H,  $=\begin{array}{c} \text{S} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}- \end{array}$ )

5.08 (1H,  $\text{C}_6\text{H}$ )

6.92 (1H,  $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ )

6.94 (2H)


7.15 (2H)



(b) (a) で得られた生成物 0.4 g をトリフルオロ酢酸 10 ml とアニソール 2 ml との混液に氷冷下溶かし、10℃で約30分間かきまぜる。溶媒を減圧留去し、残留物にエーテル 40 ml を加え、生じた沈殿を濾取し、次いでエーテルで洗浄して7β-[4-(α-カルボキシ-4-ヒドロキシベンジリデン)-1,3-ジエタン-2-イル]カルボキサミド-7α-メトキシ-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)チオメチル-Δ<sup>3</sup>-セフェム-4-カルボン酸約0.2 g を得る。


核磁気共鳴スペクトル ( $\text{D}_6\text{-DMSO}$ )

$$\delta \text{ (ppm)} : 3.42 (3\text{H}, \text{---OCH}_3)$$

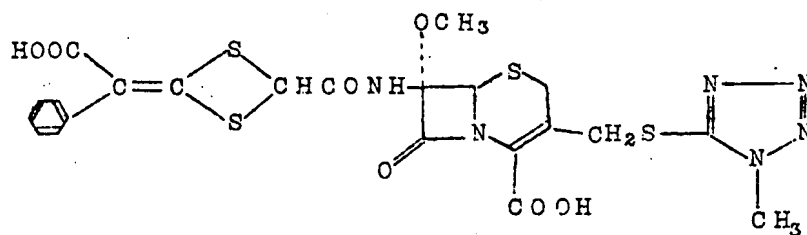
3.94 (3H, )

$$5. / 5 ( 2H, C_6OH \text{ と } \begin{array}{c} S \\ \diagdown \quad \diagup \\ CH- \end{array} )$$

6.74 (2H)  
7.03 (2H)



### 实施例 10



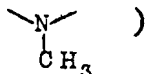
(a) 4 - (  $\alpha$  - tert - ブトキシカルボニル  
ベンジリデン ) - 1, 3 - ジチエタン - 2  
- カルボン酸 0.5 g を塩化メチレン 15 ml  
に溶かし、ピリジン 0.2 ml を加え、更に  
氷冷下五塩化リン 0.285 g を加えて約  
20 分間かきまぜる。以下実施例 9 - (a)  
と同様に処理し、ただしシリカゲルカラ  
ムクロマトグラフィーに使用する溶離液

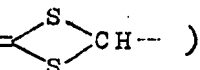
はベンゼン-酢酸エチル混液（容量比  
 9 : 2）を用いて7β-〔4-（α-  
 tert-ブトキシカルボニルベンジリデ  
 ン）-1,3-ジエタン-2-イル〕カ  
 ルボキサミド-7α-メトキシ-3-  
 （1-メチルテトラゾール-5-イル）  
 チオメチル-Δ<sup>3</sup>-セフエム-4-カルボン  
 酸ベンズヒドリルエステル約0.4gを得  
 る。

核磁気共鳴スペクトル（CDCl<sub>3</sub>）

δ(ppm) : 1.46 (9H, tert-ブチル)

3.58 (5H, -----OCH<sub>3</sub>とC<sub>2</sub>の-CH<sub>2</sub>-)

3.80 (3H, )

4.85 (1H, )

5.08 (1H, C<sub>6</sub>のH)

6.93 (1H, -CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>)

約7.34 (15H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-と(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>CH-)


(b)(a)で得られた生成物0.4gを実施例9-

(b)と同様に処理して7β-〔4-（α-

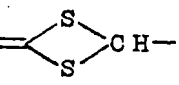
カルボキシベンジリデン)-1,3-ジチエタン-2-イル]カルボキサミド-7 $\alpha$ -メトキシ-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)チオメチル- $\Delta^3$ -セフェム-4-カルボン酸約0.2%を得る。

核磁気共鳴スペクトル (D<sub>6</sub>-DMSO)

$\delta$  (ppm) : 3.41 (3H, -----OCH<sub>3</sub>)

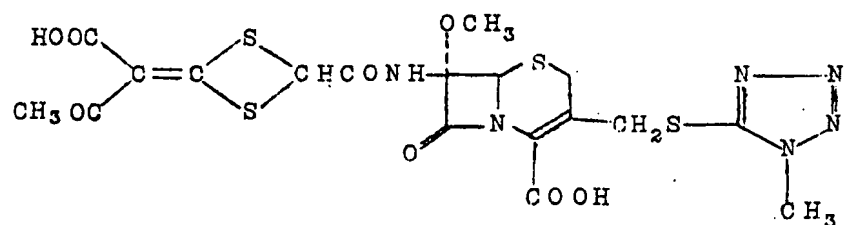
3.92 (3H, )

5.16 (1H)

5.19 (1H) } C<sub>6</sub>のHと 

7.28 (5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-)

実施例 / /



(a) 4-[(アセチル)(tert-ブトキシカルボニル)メチレン]-1,3-ジチエタン-2-カルボン酸0.87%を塩化メチ

レン / 5 ml に溶かし、ピリジン 0.474 g を加え、更に氷冷下五塩化リン 0.624 g を加えて 30 分間かきまぜる。この溶液を 7β-アミノ-7α-メトキシ-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)チオメチル- $\Delta^3$ -セフェム-4-カルボン酸ベンズヒドリルエステル 0.6 g を塩化メチレン 20 ml に溶かし-30℃に冷却しピリジン / ml を加えて得た溶液に加え、その温度で 1 時間かきまぜる。反応液に水 10 ml、1 規定塩酸 1 ml、クロロホルム 30 ml を加え、クロロホルム層を 1% 塩酸でピリジンがなくなるまで洗い、次いで水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ-に付し、溶離液としてベンゼン-酢酸エチル混液（容量比 10 : 2）を用いて 7β-14-[(アセチル)(tert-ブトキシカルボニル)メチレン]-1,3


ー ジチエタンー 2ーイル } カルボキサミ  
 ドー 7 αーメトキシー 3ー ( 1ーメチル  
 テトラゾールー 5ーイル ) チオメチルー  
 $\Delta^3$ ーセフエムー 4ーカルボン酸ベンズヒ  
 ドリルエステル の 55% を得る。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>)


$\delta$  (ppm) ; 1.53 (9H, tert-ブチル)

2.45 (3H, CH<sub>3</sub> OC- )

3.56 (5H, ----OCH<sub>3</sub> と C<sub>2</sub> の -CH<sub>2</sub>- )

3.82 (3H, )

4.37 (2H, C<sub>3</sub> の -CH<sub>2</sub> S- )

4.94 (1H,  )

5.09 (1H, C<sub>6</sub> の H )

6.94 (1H, -CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>)

7.20~7.50 (10H, -CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>)


(b) (a) で得られた生成物 の 55% をトリフル  
 オロ酢酸 12 ml とアニソール 3 ml の混液  
 に -5℃ で溶かし、15℃ で 20 分間か  
 きまぜる。溶媒を減圧留去し、残留物に

エーテル 20 ml を加え、生じた沈澱を濾取する。エーテルで洗浄して 7-β-〔(アセチル)(カルボキシ)メチレン〕-1,3-ジチエタン-2-イル-カルボキサミド-7-α-メトキシ-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)チオメチル-Δ<sup>3</sup>-セフエム-4-カルボン酸 0.33 g を得る。

核磁気共鳴スペクトル (D<sub>6</sub>-DMSO)

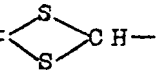
δ(ppm) ; 2.38 (3H, CH<sub>3</sub>OC- )

3.43 (3H, -----OCH<sub>3</sub> )

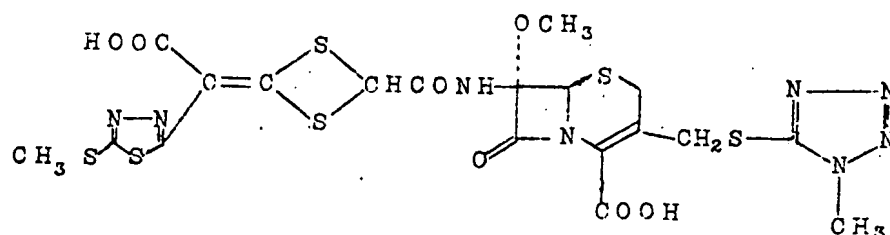
3.94 (3H, )

4.32 (2H, C<sub>3</sub> の -CH<sub>2</sub>S- )

5.16 (1H)

5.30 (1H) } C<sub>6</sub> の H と 

実施例 / 2



(a) 4 - [ ( tert - ブトキシカルボニル )  
 ( 5 - メチルチオ - 1, 3, 4 - チアジアゾ  
 ール - 2 - イル ) メチレン ] - 1, 3 - ジ  
 チエタン - 2 - カルボン酸 1.1 g を塩化  
 メチレン 20 ml に溶かし、ピリジン  
 0.462 g を加え、更に氷冷下五塩化リ  
 ン 0.606 g を加えて 30 分間かきまぜ  
 る。この溶液を、7β - アミノ - 7α -  
 メトキシ - 3 - ( 1 - メチルテトラゾ  
 ール - 5 - イル ) チオメチル - Δ<sup>3</sup> - セフエ  
 ム - 4 - カルボン酸ベンズヒドリルエス  
 テル 0.9 g を塩化メチレン 30 ml に溶か  
 し - 30℃ に冷却しピリジン 0.75 ml を  
 加えて得た溶液に加え、その温度で 1 時  
 間かきまぜる。反応液に水 10 ml、クロ

ロホルム 40 ml を加えた後、クロロホルム層を 1% 塩酸でピリジンがなくなるまで洗い、次いで水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶離液としてベンゼン-酢酸エチル混液（容量比 10 : 2）を用いて 7β-14-((tert-ブトキシカルボニル)(5-メチルチオ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メチレン)-1,3-ジチエタン-2-イル}カルボキサミド-7α-メトキシ-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)チオメチル-Δ<sup>3</sup>-セフエム-4-カルボン酸ベンズヒドリルエステル 0.2 g を得る。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>)

δ(ppm) ; 1.58 (9H, tert-ブチル)

2.72 (3H, CH<sub>3</sub>S-)

3.58 (3H, ----OCH<sub>3</sub>)

3.80 (3H,  $\begin{array}{c} \diagup \text{N} \diagdown \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$ )

4.36 (2H,  $\text{C}_3$  の  $-\text{CH}_2\text{S}-$ )

5.03 (1H)

5.09 (1H) }  $\text{C}_6$  の H と  $\begin{array}{c} \text{S} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}- \end{array}$

6.90 (1H,  $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ )


7.10~7.50 (10H,  $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ )

(b) (a) で得られた生成物 0.2 g をトリフルオロ酢酸 8 ml とアニソール 2 ml との混液に -5℃ で溶かし、17~18℃ で1時間かきまぜる。溶媒を減圧留去し、残留物にエーテル 20 ml を加え、生じた沈殿を濾取する。エーテルで洗浄して7β-  
 { 4-[ (カルボキシ) (5-メチルチ  
 オ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)  
 メチレン] -1,3-ジチエタン-2-イ  
 ル } カルボキサミド-7α-メトキシ-  
 3-(1-メチルテトラゾール-5-イ  
 ル) チオメチル- $\Delta^3$ -セフェム-4-カ  
 ルボン酸 0.05 g を得る。

核磁気共鳴スペクトル (D<sub>6</sub>-DMSO)

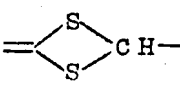
δ (ppm) ; 2.75 (3H, CH<sub>3</sub>S- )

3.45 (3H, .....OCH<sub>3</sub> )

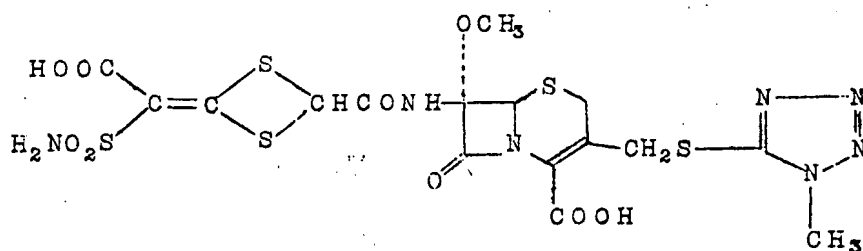
3.94 (3H, )

4.30 (2H, C<sub>3</sub> の -CH<sub>2</sub>S- )

5.19 (1H)

5.35 (1H) } C<sub>6</sub> の H と  CH-

実施例 13



(a) 4 - [ ( ベンズヒドリルオキシカルボニ  
ル ) ( スルファモイル ) メチレン ] -  
1,3 - ジチエタン - 2 - カルボン酸 0.2g,  
7β - アミノ - 7α - メトキシ - 3 -  
( 1 - メチルテトラゾール - 5 - イル )  
チオメチル - Δ<sup>3</sup> - セフエム - 4 - カルボ  
ン酸ベンズヒドリルエステル 0.25g

及びジシクロヘキシルカルボジイミド

0.1 g を無水テトラヒドロフラン 1.2 ml に溶かし、室温で一夜かきまぜる。不溶物を汙去し、汙液の溶媒を減圧留去する。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶離液としてクロロホルム-イソプロパノール混液（容量比 9 : 1）を用いて 7β-14-〔（ベンズヒドリルオキシカルボニル）（スルファモイル）メチレン〕-1,3-ジチエタン-2-イル〕カルボキサミド-7α-メトキシ-3-（1-メチルテトラゾール-5-イル）チオメチル-Δ<sup>3</sup>-セフェム-4-カルボン酸ベンズヒドリルエステル 0.095 g を得る。

(b) (a) で得られた生成物 0.095 g を塩化メチレン 10 ml に溶かし、アニソール 0.5 ml を加え、-20℃ に冷却する。トリフルオロ酢酸 2 ml を -20 ~ -15℃ で滴下し、同温度で 30 分間かきまぜた後、

0~3℃で1時間かきまぜる。溶媒を減圧留去し、残留物にエーテル15mlを加え30分間かきまぜる。次いで減圧濾過し、得られた沈殿物を充分洗浄し、減圧乾燥して7β-14-[(カルボキシ)(スルファモイル)メチレン]-1,3-ジチエタン-2-イル1カルボキサミド-7α-メトキシ-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)チオメチル-Δ<sup>3</sup>-セフェム-4-カルボン酸0.034gを得る。

核磁気共鳴スペクトル (D<sub>6</sub>-DMSO)

δ(ppm) : 3.42 (3H, ----OCH<sub>3</sub>)

3.94 (3H,  $\begin{array}{c} \diagup \text{N} \diagdown \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$ )

4.30 (2H, C<sub>3</sub>の-CH<sub>2</sub>-)

$\left. \begin{array}{l} 5.12 (1\text{H}) \\ 5.17 (1\text{H}) \end{array} \right\} \text{C}_6\text{のHと} \begin{array}{c} \text{S} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{S} \end{array} \text{CH-}$

9.66 (1H, -NHCO-)

代理人 佐々木 晃一